Zur Frage der klinischen Bedeutung des Antitrypsins im Blutserum

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
hohen Universität Basel
vorgelegt von

Ernst Waelli
Arzt, aus Ebnat,
Assistenzarzt der chirurgischen Klinik in Basel

Jena
Gustav Fischer
1912

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546706_0086

Zur Frage der klinischen Bedeutung des Antitrypsins im Blutserum

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
hohen Universität Basel
vorgelegt von

Ernst Waelli
Arzt, aus Ebnat,
Assistenzarzt der chirurgischen Klinik in Basel

ACAD.
LUGD.BA
BIBI.

Jena
Gustav Fischer
1912

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen
Fakultät der Universität Basel.

Referent:
Prof. Dr. F. de Quervain.

Besonderer Abdruck
aus den
„Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie".
Fünfundzwanzigster Band. 1. Heft.
1912.

Die Uebertragung der Immunitätsforschung auf die Fermentlehre bildet den Ausgangspunkt zur näheren Erforschung der Antifermente. Achalme, aus dem Institut Pasteur, hat als erster demonstriert, daß die hemmende Kraft des Serum um ein mehrfaches zunimmt nach Injektionen von Pankreassekret (v. Bergmann). Besondere klinische Bedeutung haben unter den Antifermenten die Leukocytenantifermente einerseits, und andererseits die Antifermente anderer Provenienz (Pankreas, maligne Tumoren) gewonnen.

Nach Jochmann und Müller sind es die polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten, welche eine verdauende Kraft auf der Löfflerplatte zeigen. Friedrich Müller untersuchte die fermentativen Eigenschaften des pneumonischen Sputums. Bei der croupösen Pneumonie finden sich im entzündlichen Sekret im Stadium der Lyse die polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten, bei der käsigen Pneumonie dagegen beteiligen sich hauptsächlich die Lymphocyten. Die Leukocyten mit ihrem fermentativen Vermögen werden der Eiterung Herr, nicht aber die Lymphocyten. Man kann sich von der Tatsache, daß tuberkulöser Eiter fast keine fermentative Eigenschaft besitzt, leicht überzeugen, wenn man ihn auf die Löffler- oder Milchplatte bringt. Es tritt keine Verdauung ein. Die angedeuteten Tatsachen haben an der Bierschen Klinik die Versuche angeregt, diesen tuberkulösen Eiter gewissermaßen zu aktivieren, dadurch, daß man die Tryptase selbst in die tuberkulösen Eiterhöhlen und Gelenke injiziert. Das injizierte Trypsin soll hierbei die polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten ersetzen. Dr. Baetzner hat über die Resultate seiner Versuche im Archiv für klinische Chirurgie, Bd. 95, berichtet. Ich selber bin daran, eine Anzahl tuberkulöser Erkrankungen der Gelenke und Knochen mit Trypsin zu behandeln.

Der Nachweis eines Antifermentes im Serum ist sowohl mit der Plattenmethode nach Brieger-Trebing als auch mit der Gross-Fuldschen Kaseinmethode leicht.

Anmerkung: Der sehr tüchtige Verfasser dieser Arbeit fiel während der Drucklegung in tragischer Weise einem Unfalle zum Opfer.

de Quervain.

Jochmann und Müller brachten einen Tropfen Leukocytenaufschwemmung auf eine Löfflerplatte. Es trat nach 20-stündigem Verbleiben im Brutschranke eine Delle auf. Normales Serum zur Leukocytenaufschwemmung hinzugesetzt, hemmt die Dellenbildung. Die proteolytische Kraft des Leukocytenfermentes wird durch das Antiferment des menschlichen Serums aufgehoben.

Einen Fortschritt bedeuteten die Arbeiten von Brieger und Trebing, welche nachwiesen, daß der Antitrypsingehalt des Blutes bei verschiedenen Krankheiten, insbesondere beim Carcinom, erhöht ist. Unter verschiedenen Krankheiten sind alle jene Krankheitsbilder zu verstehen, welche mit Leukocytenzerfall einhergehen.

Jochmann und Kantorowitsch konnten nachweisen, daß das Leukocytenantiferment mit dem Antiferment, das mit Pankreastrypsininjektionen im Blute vermehrt wird, identisch ist, oder daß wenigstens die beiden Stoffe so nahe verwandt sind, daß wir vorläufig keine Methode kennen, um dieselben zu trennen.

Somit braucht man sich nicht mehr zu wundern, wenn man bei der Anstellung der Antitrypsinproben eben bei allen möglichen Krankheiten den antitryptischen Index vermehrt findet. Vielmehr wundert man sich, wenn bei einer Pneumonie beispielsweise der Antitrypsingehalt nicht vermehrt erscheint.

Die Frage von dem Verhalten des Carcinomserums würde von dem Momente eine ganz andere Bedeutung gewinnen, wenn Leukocytenantiferment von anderen antitryptischen Fermenten geschieden werden könnte. Jochmann macht darauf aufmerksam, daß ihr Verhalten gegen Toxine ein verschiedenes ist.

Was nun diese antitryptischen Fermente beim Carcinom anlangt — ihre Anwesenheit ist sicher — so mag man sich über ihre Entstehung mit Recht streiten.

Brieger nennt die Anwesenheit des Antitrypsins eine Kachexiereaktion. Er beobachtete beim Fortschreiten und in den Endstadien mancher Krankheiten, welche zur allgemeinen Kachexie führen, eine Erhöhung der Hemmungskörper im Blute (Berliner klinische Wochenschrift, 1908, No. 29). Unter den 120 von mir untersuchten Fällen finden sich viele kachektische in den Endstadien. Ein Teil reagierte positiv, ein anderer nicht. Von den Positiven reagierte eine Frau mit seit Jahren bestehender Coxitis tuberc. sehr hochgradig. Ein inoperabler Mammatumor (Carcinom) vermochte auf der Platte immer nur wenig zu hemmen, wenn auch die Kachexie ihr absolutes Maximum erreichte.

Entscheidend in dieser Frage ist der ausgedehnte Tierversuch. Da hat einmal Fürst an hungernden Meerschweinchen nachgewiesen, daß der Antitrypsingehalt mit der Abnahme des Körpergewichtes steigt. Braunstein injizierte schlecht genährten Meerschweinchen und Kaninchen Phloridzin oder Phosphor. Dadurch trat ein abnormer Eiweißzerfall auf. Das Antitrypsin mehrte sich im Serum. Diesen Resultaten stehen diejenigen von Bergmann, Ruge, Jochmann, Meier gegenüber. Bei hungernden Hunden konnte niemals eine Steigerung des antitryptischen Fermentes festgestellt werden. Klug beobachtete sogar ein Sinken des Antitrypsingehaltes mit zunehmendem Marasmus.

Die Großzahl der Autoren, welche die Deutung als Kachexiereaktion nicht zu billigen vermag, erklärt das Auftreten des Antitrypsins durch Leukocytenzerfall. Aber haben wir bei malignen Tumoren überall einen solchen, und genügt das, um die Steigerung des Antifermentes im Blute

zu erzeugen? Müller suchte nachzuweisen, daß von den malignen Tumoren nur diejenigen das Serum antitryptisch beeinflussen, welche sekundär entzündliche Erscheinungen zeigen, wo also Leukocytenferment frei wird. Ich habe mich bei meinen Untersuchungen nicht davon überzeugen können. Bei einem Falle von Mammacarcinom, wo der Tumor haselnußgroß, hart, fast ohne Verwachsungen mit der Umgebung war, zeigte sich ein Antitrypsingehalt von über 0,9.

Am glaubwürdigsten schienen mir die Ansichten derer, welche in dem intermediären Stoffwechsel der Organe den Grund zur Antifermentbildung suchen. Die Lehre von der Autodigestion und Autolyse führte zur Ueberzeugung, daß die Fermente in den Organen selbst entstehen. Daß der maligne Tumor, gleichgültig, aus welchen Organen er gewachsen ist, Carcinomfermente liefert, ist wahrscheinlich. Es liegt recht nahe, daran zu denken, daß diese Fermente in den allgemeinen Kreislauf gelangen und das Serum ihren Antikörper zu bilden veranlassen.

Die Ansichten über die Entstehung der Antitryptasen möchte ich also kurz folgendermaßen zusammenfassen:

Die Antifermente sind verschiedener Natur ihrer Entstehung nach; was ihre Wirkung anlangt, können wir sie aber heute nicht auseinanderhalten.

In vielen Zellarten des tierischen und menschlichen Körpers werden proteolytische Fermente gebildet. In bezug auf den Menschen haben wir 2 große Gruppen zu unterscheiden, diejenigen, welche in den weißen Blutkörperchen ihren Ursprung nehmen, und diejenigen, welche im Parenchym einzelner Organe, Pankreas, Schilddrüse vielleicht, und in den Neoplasmen entstehen.

Gleichviel, wo diese Tryptasen entstanden sind, so ist es sicher, daß sie alle Antitryptasen zu bilden vermögen. Ihre Unterscheidung ist unmöglich. Sie stehen sich so nahe, daß ihr Verhalten auf der Platte sowohl wie im Reagenzrohre keine Verschiedenheiten aufweist.

Methodik. Das Studium der Literatur über das vorliegende Thema läßt, was die Methodik anlangt, gleich zwei Lager erkennen. Auf der einen Seite stehen mit Brieger-Trebing und Jochmann und Müller die Anhänger des Plattenverfahrens; auf der anderen Seite sucht man, anlehnend an die Immunitätsforscher, einen quantitativen Nachweis des Antifermentes zu erbringen. Die hierher gehörige Kaseinmethode von Gross-Fuld ist meines Wissens von Bergmann und Meier zuerst angewandt worden.

Das Prinzip sämtlicher Methoden ist folgendes: Eine wässerige Trypsinlösung wird mit Blutserum zusammengebracht. Steigende Mengen von Trypsin werden mit gleicher Serummenge entweder auf eine zu verdauende Platte geimpft oder einer Kaseinlösung übergeben. Brieger-Trebing verwendet die Löfflerplatte. 1, 2, 3—20 Oesen einer 1-proz. Kahlbaum-Trypsinlösung werden mit je 1 Oese Serum gemischt. Von der Mischung kommt je 1 Oese auf die Löfflerplatte. Als Grenzwert

geben die Autoren 1 : 3 bis 1 : 4 an. Wenn die Dellenbildung der Trypsinlösung erst bei 0,5 beginnt, dann haben wir eine Steigerung der antitryptischen Kraft des Serums.

Mandelbaum beschreibt eine neue Methode zum Nachweis der proteolytischen Fermente und ihrer Antifermente. Statt der Löfflerplatten bedient er sich der Milchagarplatten. Er stellt die Platten in der Weise her, daß er 2 Teile Agar mit 1 Teil Milch auf 100° erhitzt, auf 50—60° abkühlt und dann in Schalen gießt. Statt in der Delle auf der Löfflerplatte äußert sich die verdauende Kraft der Trypsinlösung hier in Aufhellung des Milchagars.

Das Prinzip der Gross-Fuldschen Methode beruht darin, daß durch Trypsin eine Kaseinlösung verdaut wird. Wenn zu der Trypsinkaseinlösung Serum zugesetzt wird, so wird das Kasein nicht vollständig verdaut, es tritt Hemmung ein. Nachgewiesen wird die Hemmung durch das Ausfällen des Kaseins mit Essigsäure. Es wird eine besondere Essigsäurelösung zum Ausfällen des nicht verdauten Kaseins angegeben. Nach v. Bergmann und Meier sind drei Lösungen erforderlich.

1) Eine Kaseinlösung: 1 g Kasein wird in 100 ccm $^1/_{10}$ NaOH-Lösung gelöst, mit $^1/_{10}$ HCl wird neutralisiert. Nachher wird die Lösung mit 0,85 Proz. NaCl-Lösung auf 500 ccm gebracht.

2) Essigsäurelösung: 5 ccm CH_3COOH + 45 ccm C_2H_5OH + 50 ccm H_2O.

3) Trypsinlösung: In 50 ccm 0,85-proz. NaCl-Lösung werden 0,5 g Trypsin Grübler und 0,5 ccm Sodalösung gebracht. Die Lösung wird mit 0,85-proz. NaCl-Lösung aufs Zehnfache verdünnt.

1. Versuch. In je 2 ccm Kaseinlösung werden 0,1, 0,2, 0,3—1,5 etc. Trypsinlösung zur Feststellung der kompletten verdauenden Trypsindosis hinzugesetzt, $^1/_2$ Stunde im Brutschranke verdaut, nachher Eiweißprobe mit der Essigsäurelösung.

2. Versuch. Es werden nun zu den einzelnen Röhrchen 0,5 ccm einer 2-proz. Serumverdünnung hinzugegeben. Mit Kochsalzlösung auf gleiches Volumen gebracht, $^1/_2$ Stunde in den Brutschrank gesetzt und dann mit Essigsäure geprobt.

Marcus veröffentlichte ein verbessertes Verfahren zur Bestimmung der antitryptischen Kraft des Blutes. Ausgehend von der Beobachtung, daß die wässerige Trypsinlösung das Trypsin nur in Flocken suspendiert enthält, und daß eine Oese solcher Trypsinlösung daher bald mehr, bald weniger Trypsin faßt, stellt Marcus ein Glyzerin-Trypsinfiltrat her, wo das Trypsin in Lösung ging, ohne dabei seine fermentative Kraft zu verlieren. Von den Vorteilen, welche Marcus seiner Lösung zuschreibt, sind die Eigenschaften, eine chemische Lösung und von sehr langer Haltbarkeit zu sein, einleuchtend. Ich glaube, daß man mit den wässerigen Lösungen vollauf zum Ziele kommt, wenn dieselben immer frisch bereitet und sorgfältig kontrolliert sind. Ich konnte bei mehrfachen Proben aus denselben Lösungen niemals feststellen, daß die verdauende Kraft der einzelnen Oesen verschieden war.

Ich habe vergleichshalber 64 Fälle nach Trebing, Mandelbaum und v. Bergmann-Meyer untersucht. Es ist interessant, die Resultate zu vergleichen. Bei den einzelnen Methoden bin ich der Anweisung der Autoren gefolgt. Was die Brieger-Trebingsche Methode anlangt, so hegte ich zu Beginn meiner Untersuchungen einige Bedenken gegen die Genauigkeit der Oesenmischung. In der Tat ist es nicht sehr leicht, daran zu glauben, daß eine Normalöse immer dasselbe Quantum Flüssigkeit in sich birgt. Ferner ist es schwierig, eine Oese Trypsin mit einer Oese Serum zu mischen und daraus eine Oese abzuimpfen. Die Mengen sind oft zu klein, als daß sich wiederum eine Oese füllen ließe.

Bei meinen Untersuchungen mittels des Plattenverfahrens folgte ich den Anweisungen Mandelbaums. Er bringt zu je 0,1 ccm Serum die aufsteigenden Mengen 0,3, 0,4, 0,5—4,5 einer 1-proz. wässerigen Trypsinlösung (Trypsin Kahlbaum). Die Mischungen werden gut geschüttelt und dann je 1 Oese abgeimpft. Dieser Arbeitsmodus schaltet die Fehlerquellen nach Möglichkeit aus. Ich habe mit den gleichen Gemischen des öfteren verschiedene Platten beschickt und immer dieselben Resultate erhalten.

Uebereinstimmende Resultate erhielt ich mit allen 3 Methoden in 46 von 64 Untersuchungen, also in 71 Proz. Die Uebereinstimmung ist in dem Sinne aufzufassen, daß alle 3 Methoden entweder ein positives oder negatives Resultat gaben.

Was die beiden Plattenverfahren anlangt, so erhielt ich absolut gleiche Werte in 35 Fällen (von 64), Differenzen von 0,1—0,2, welche das Positiv oder Negativ nicht beeinträchtigen, in 16 Fällen. Annähernde Uebereinstimmung fand sich also in 51 Fällen = 80 Proz. 13 Untersuchungen zeigten Differenzen über 0,2.

Was die Methode nach Gross-Fuld anlangt, so scheint dieselbe auf den ersten Blick die genaueste zu sein. Entgegen Bergmann und seinen Anhängern muß ich aber gestehen, daß sie von den angegebenen dreien die zeitraubendste ist. Man hat oft Mühe, die Lösungen klar zu erhalten. Arbeitet man mit nicht absolut klaren Lösungen, dann leiden die Resultate. Den Vorzug, daß man nach $^1/_2$ Stunde das Untersuchungsresultat herausbekommt, hat die Methode dem Plattenverfahren voraus. Indessen wird es für den Kliniker meist gleichgültig sein, ob er das Resultat nach $^1/_2$, nach 5 oder nach 10 Stunden erhält, wenn er Verdacht auf einen malignen Tumor hat. Es sei hier bemerkt, daß die Milchagarplatten ebenfalls nach $^1/_2$—1 Stunde Resultate ablesen lassen.

Ich habe die Ueberzeugung gewonnen, daß man mit der Plattenwie mit der Kaseinmethode genaue quantitive Resultate nicht erhält. Kämmerer hat „Studien über die Antitrypsine des Serums“ veröffentlicht, wo er eine Modifikation der alten Volhardschen Trypsinmethode angibt. Er glaubt damit quantitativ genaue Resultate zu erzielen. Die Methode ist für ausgedehntere klinische Untersuchungen zu kompliziert.

Wer indessen mit den schwächeren Bakterienfermenten Versuche anstellen will, der wird sie anwenden müssen. Das Plattenverfahren ist hierzu zu wenig exakt. Rosenthal wandte verschieden starke Trypsinlösungen zum Ausprobieren der Kaseinmethode an. Er fand dabei nicht die gewünschte Uebereinstimmung der Resultate. Trebing und Disselhorst stellten fest, daß genaue Grenzwerte mit der Gross-Fuldschen Methode überhaupt nicht zu ermitteln sind. Schorlemmer und Selter (Beiträge zur Diagnostik der Abdominalcarcinome und Tumoren) geben der Kaseinmethode gegenüber dem Plattenverfahren bestimmt den Vorzug. 62 Fälle untersuchten sie nach beiden Methoden. Das Plattenverfahren gab 14mal ein positives Resultat, die Kaseinmethode 38mal. Klinberger und Scholz wiederum sind der Ansicht, die Löfflerplatte sei inkonstant. Die einzelnen Flüssigkeitsteilchen zeigen verschiedene Kohäsionen, so daß sie sich auf der Platte nicht gleichermaßen absetzen. v. Bergmann und Curt Meier konnten sich überzeugen, daß die Plattenmethode und die Kaseinmethode annähernd dieselben Werte geben. Sie führen die kleinen Differenzen darauf zurück, daß auf der Oberfläche der Platten sich Verdauungsprodukte ansammeln, welche die Reaktion in nicht zu übersehender Weise beeinflussen. Wie ich oben erwähnte, habe auch ich nicht die genügende Uebereinstimmung der einzelnen Methoden gefunden. Vom praktischen Standpunkte aus ist nicht zu leugnen, daß das Plattenverfahren einfacher ist. Wenn man zwischen Löfflerplatten und den von Mandelbaum angegebenen Milchagarplatten wählen will, so sind die letzteren für klinische Zwecke geeigneter, sie sind sehr leicht zu beschaffen, billig, und geben klare Resultate. Allerdings sind sie nur sehr wenig haltbar. Zu den Versuchen dürfen nur frische Platten verwendet werden. Ich habe in vielen Untersuchungen verschiedene Platten mit denselben Lösungen beschickt und konnte niemals eine Differenz im Ergebnis konstatieren. Das Ablesen bietet ebensowenig Schwierigkeiten, wie bei der Löfflerplatte.

Die Differenzen der Resultate zwischen Milchagar und Löfflerplatten haben mich, durch die Arbeit Kämmerers angeregt, darauf hingewiesen, die Frage der Thermostabilität des Antitrypsins etwas näher zu prüfen. Dadurch, daß die Platten Temperaturen von 53—56° ausgesetzt werden, wäre es ja leicht möglich, daß das Trypsin geschädigt würde. In der Literatur ist über den Einfluß erhöhter Temperatur auf das Antitrypsin bis jetzt wenig bekannt. Achalme fand eine Schädigung des Antitrypsins beim Erhitzen auf 65—70°. Jochmann und Kantorowicz erhitzten das Antitrypsin auf 66°. Es trat völlige Inaktivisierung auf. Kurt Meier konstatierte nach halbstündigem Erwärmen auf 56° eine Herabsetzung der antifermentativen Wirkungen auf $^1/_5$. Meine Untersuchungen in dieser Richtung ergaben ebenfalls eine Herabsetzung der verdauenden Kraft des antitryptischen Blutserums bei längerem Erwärmen.

Fall	S. sofort untersucht	S. 1 Std. 56°	S. 20 Std. 56°
Hi	0,7	0,5	0,3
Hu	0,5	0,5	0,3
Ba	1,1	0,9	0,3
Joy	0,9	0,7	0,4
G	0,7	0,7	0,3
Th	0,8	0,5	—
Kä	0,7	0,7	—

Dublin glaubt eine Thermostabilität des Pankreasantitrypsins konstatiert zu haben. Selbst beim Kochen war die antifermentative Wirkung nicht gestört. Kämmerer fand bei halbstündigem Erhitzen auf 56° keinen Rückgang.

Wie aus diesen Angaben zu ersehen ist, scheint das Antitrypsin bei Temperaturen von 56° und darüber zu leiden. Ich glaube, daß darin ein Grund liegt, weswegen die Plattenverfahren der Kaseinmethode gegenüber weniger positive Resultate geben.

Ich gehe nach dieser Vorbemerkung dazu über, meine klinischen Resultate kurz zusammenzustellen.

Es handelte sich erstens darum, nachzusehen, ob beim Carcinom die Steigerung des Antifermentes im Serum eine konstante Erscheinung sei, und zweitens, ob auch andere Krankheitsbilder zur Vermehrung des Antitrypsins führen. Ich stellte meine Untersuchungen an 120 Seren verschiedenster Patienten an.

Von den 46 Carcinomen reagierten 5 schwach positiv, sie verteilen sich auf ein kleines Gallenblasencarcinom, auf einen inoperablen Magenkrebs, auf 2 Cancroide des Gesichtes und 1 Sarkom der Mamma. Am auffallendsten war das schwach positive Ergebnis der Reaktion bei dem inoperablen Magencarcinom. Wahrscheinlich hat hier der therapeutische Eingriff das antitryptische Verhalten des Serums beeinflußt. Bei der Operation nämlich traf man auf ein großes mit der Umgebung verwachsenes Carcinom der kleinen Kurvatur. Drüsenschwellungen der regionären Drüsen verhinderten einen radikalen Eingriff. Man lagerte den Magen vor, ließ die Laparotomiewunde offen und bestrahlte den frei liegenden Magen mit Röntgen. Ich untersuchte den Patienten erst nach diesen therapeutischen Maßnahmen. Das schwach positive Resultat bei dem Carcinom ließ den Schluß zu, daß vielleicht die Röntgenstrahlen einen Einfluß auf das Wachstum des Carcinoms und damit auf die Antitrypsinbildung im Blute hatte. Im weiteren Verlauf der Krankheit blieb das antitryptische Verhalten trotz dem raschen Wachstum des Tumors dasselbe. Der Fall ist in weiterer Hinsicht deswegen noch erwähnenswert, weil er gegen die Brieger-Trebingsche Auffassung, die Antitrypsinsteigerung im Blute sei eine Kachexiereaktion, spricht. Patient war zur Zeit meiner Untersuchungen in sehr schlechtem Ernährungszustande, kachektisch in hohem Grade. Der antitryptische Index blieb bei 0,5 stationär.

Daß Cancroide und solide Krebse von geringer Ausdehnung relativ schwach positiv reagieren, kann nicht allzu sehr überraschen. Diese langsam wachsenden Tumoren werden wohl den allgemeinen Stoffwechsel nur wenig beeinträchtigen und deshalb kaum wesentlich auf die fermentative Eigenschaft des Serums einwirken können. Anders wird es, wenn es zu metastatischer Drüsenschwellung oder zu sekundär entzündlichen Veränderungen kommt. Ich führe zur Illustration des Gesagten den Fall Sch. an, mit Cancroid am harten Gaumen. Dieses Carcinom reagierte anfangs nicht positiv. Ich untersuchte auf Milchagar mit Löfflerplatten und mit der Kaseinmethode. Die Resultate waren: Milchagar 0,4, Löfflerserum 0,3, Kaseinmethode 0,6. Alle drei Untersuchungen waren negativ. Der Patient wurde in unserer Klinik operiert, man exzidierte den Tumor weit im Gesunden. 2 Monate nach der Operation muß der Patient wiederum aufgenommen werden. Das Carcinom rezidivierte, die submaxillären Drüsen waren derb vergrößert. Der Antitrypsingehalt des Serums war, mit Milchagar untersucht, auf 0,5 gestiegen.

Wenn Brieger angibt, daß ein nicht zu unterschätzender Wert der Probe darin liegt, daß Rezidive mit ihr zu einer Zeit entdeckt werden können, wo die klinischen Methoden noch im Stiche lassen, so spricht dieser Fall in gewissem Grade dafür. Brieger konnte in einem Fall von Magencarcinom 9 Monate nach der Operation durch systematische Untersuchung auf den Antitrypsingehalt des Blutes das Bestehen eines Rezidivs entdecken zu einer Zeit, wo es klinisch noch nicht diagnostizierbar war.

Die Magencarcinome mit sicherer klinischer und, soweit möglich, anatomischer Diagnose fand ich alle positiv. Im Gegensatz zu andern Autoren überzeugte ich mich, daß ihre Seren selten einen hohen antitryptischen Gehalt zeigen. Mit dem Plattenverfahren fand ich Werte von 0,5—0,8, mit der Gross-Fuldschen Methode 0,8—1,0. Wenn man glaubt, aus der Höhe des Antitrypsingehaltes einen Schluß auf das Entwicklungsstadium des Tumors ziehen zu dürfen, so geht man fehl.

Von den 12 untersuchten Magencarcinomen reagierten 2 schwach positiv. Sie verdauten auf der Platte bei 0,5. Stark positiv fand ich keines. Die inoperablen machten keine Ausnahme.

Die Rectumcarcinome, 4 an der Zahl, zeigten ein mittel bis stark positives antitryptisches Verhalten. Ein inoperabler Tumor dieser Art war bei 1,3 erst positiv (Milchagarplatte). Vielleicht übt hier die Neigung zum frühzeitigen Zerfall einen Einfluß auf die Antifermentbildung aus.

Die Mammacarcinome zeigten im allgemeinen einen hohen antitryptischen Wert. Hier nimmt das antitryptische Verhalten des Blutes mit der Größe des Tumors zu. Ein inoperabler Mammatumor mit Metastasen hellte die Milchagarplatte erst bei 1,4 auf. Erwähnenswert

erscheint mir ein anderer Fall eines inoperablen Brustkrebses. Dieser wurde mit Radiuminjektionen behandelt. Wenn diese Injektionen direkt in den Tumor hinein das Wachstum gar nicht hintanhielten, so war es doch interessant zu beobachten, daß das Radium einen gewissen Einfluß auf die Antitrypsinbildung auszuüben schien, in dem Sinne, daß bei drei Untersuchungen in Intervallen von ungefähr einem Monat der Antitrypsingehalt immer genau derselbe blieb. Das Serum hellte die Milchagarplatte bei 0,9 auf, auch im Endstadium der Krankheit, wo zu der carcinomatösen Pleuritis Lungenmetastasen herzutraten, änderte sich die Reaktion nicht.

Interessant sind die Untersuchungen jener Mammatumoren, wo der Kliniker im Zweifel ist, ob es sich um gutartige Adenofibrome oder um krebsige Neubildungen handelt. Ist die Probe negativ, so spricht das sicherlich für Gutartigkeit, ist sie positiv, so können wir dieses Resultat zur Bestätigung der Diagnose heranziehen, wenn andere Krankheiten, wie Tuberkulose, Basedow und akute Infektionskrankheiten ausgeschlossen werden können.

Die Tatsache, daß relativ kleine bösartige Mammatumoren schon deutlich die Brieger-Trebingsche Reaktion zeigen, spricht gegen die Annahme jener Autoren, welche im Serum Carcinomkranker nur dann proteolytische Eigenschaften auf der Löfflerplatte vermuten, wenn sekundär entzündliche Veränderungen statthatten. Ich erwähne hierzu einen besonders typischen Fall. Eine 56-jährige Frau B. kam mit einem kirschgroßen Mammatumor in die Klinik. Die Geschwulst war derb, auf der Unterlage gut verschieblich, die Haut über ihr erschien etwas eingezogen. In der Axilla fand man 2 bohnengroße derbe Drüschen. Die antitryptische Untersuchung des Serums ergab mit der Milchagarplatte ein positiv 1,0, die histologische Untersuchung die Diagnose Carcinoma simplex. Von entzündlichen Veränderungen war hier keine Rede, dennoch dieser hohe Gehalt an Antitrypsin.

Von den Sarkomen (6 an der Zahl), zeigten alle eine Steigerung des Antitrypsingehaltes im Serum. Ein Oberkiefersarkom reagierte stark positiv, die übrigen schwach bis mittelstark. Ein nußgroßes Mammasarkom verdaute auf der Löfflerplatte bei 0,5. Die Trägerin des Tumors gab an, sie bemerke die Geschwulst schon seit einem Jahr. Der Tumor blieb bis vor einigen Wochen bei konstanter Größe, er machte der Patientin gar keine Beschwerden. Sie blieb bei gutem Ernährungszustand. Klinisch glaubte man es eher mit einem Adenofibrom als mit einem bösartigen Tumor zu tun zu haben. Die pathologisch-anatomische Untersuchung ergab ein Spindelzellensarkom.

Es sei mir gestattet, meine Resultate mit denen mir aus der Literatur bekannten zu vergleichen.

Ranzi gibt in seinem Referat über die „Serumreaktionen maligner Tumoren“ folgende Uebersicht:

Bergmann u. Müller fand die Probe beim Krebs in 91,7 Proz. positiv. Brieger und Trebing in 91,6 Proz., Braunstein in 91,7 Proz., Winograd in 91,3 Proz. von der Heyde u. Croesing untersuchten an gynäkologischem Material. Sie fanden einen positiven Ausfall in 80—90 Proz. aller krebsartigen Neubildung.

Zadro aus der Eiselsbergschen Klinik fand bei 30 Carcinomen die Probe in 81 Proz. positiv (Handbuch für Immunitätsforschung 1911).

Bergmann u. Bamberg halten die Steigerung des Antitrypsingehaltes beim Carcinom für konstant.

Becker veröffentlicht das Resultat von 20 Untersuchungen an Carcinomblut. Alle wirkten positiv. Er stellte die Reaktion in allen Stadien der Entwicklung an, zum Teil waren es beginnende maligne Tumoren, zum Teil inoperable Carcinome. Er fand hierbei keine Uebereinstimmung zwischen Entwicklungsstadium des Tumors und der Stärke des Antitrypsingehaltes im Blut.

Landois hat beim carcinomatösen Blute durchweg eine Erhöhung des Antitrypsingehaltes nachgewiesen. Ich fand die Probe in 93,6 Proz. positiv.

Diese auffallend günstigen Resultate werden nun dadurch getrübt, daß die Probe in einer Reihe von andersartigen Erkrankungen ebenfalls ein positives Resultat gibt.

Ich untersuchte 19 Fälle von Tuberkulose der verschiedensten Organe, sowohl in Anfangsstadien wie in den späteren Entwicklungsperioden der Krankheit. 17 reagierten positiv, d. h. 81 Proz. Schwach positiv waren 4, mittelstarke antitryptische Eigenschaften zeigten 9 Fälle, 4mal war der antitryptische Gehalt des Blutes stark erhöht. Zu diesen letzteren gehörte eine schwere Coxitis mit jahrelangem Krankenlager, ein Fungus cruris bei einer 70-jährigen Frau, eine hochgradige, lange Jahre schon bestehende Ellenbogentuberkulose, ferner eine multiple Knochen- und Hauttuberkulose bei einem 16-jährigen Knaben. Bei den beiden Patienten, wo der Antitrypsingehalt nicht erhöht war, handelte es sich um beginnende Prozesse von geringer Ausdehnung, ohne irgendwelche Störung des Allgemeinbefindens. Soweit ich die anderen Veröffentlichungen überblicke, stehen meine Resultate in bezug auf das antitryptische Verhalten des Blutes bei der Tuberkulose nicht vereinzelt da. Zadro untersuchte 11 Tuberkulosen, 7mal war der antitryptische Gehalt gesteigert. In der tabellarischen Zusammenstellung der Herzfeldschen Untersuchungen (Berliner klin. Wochenschr., 1908, p. 2182) zählte ich 8 Fälle von Phthisis pulmonum, welche sämtlich stark positiv reagierten.

Eine besondere Aufmerksamkeit schenkte ich dem Serum Struma- und Basedowkranker. Von den 21 untersuchten Strumen reagierte das Serum 15mal positiv, d. h. in 76 Proz. Bei den 5 Patienten ohne Steigerung des Antitrypsingehaltes handelte es sich entweder um kleine Cysten oder um Kolloidstrumen von sehr bescheidenen Dimensionen. Im allgemeinen kann man, soweit es sich aus 21 Fällen schließen läßt, sagen, daß der Antitrypsingehalt des Blutes um so größer ist, je um-

fangreicher der Kropf ist. Strumen von Kindskopfgröße mit kolloider und cystischer Entartung hemmten erst bei 0,9 auf der Platte. Natürlich ist die histologische Beschaffenheit des Kropfes bestimmend für die antitryptischen Eigenschaften des Blutes. Reine Kolloidknoten und Cysten hemmen relativ weniger als kleinere Kröpfe von diffuser Form. Am stärksten findet man den Antitrypsingehalt bei den follikulären, hyperplastischen Formen gesteigert. Sobald zu der Vergrößerung der Thyreoidea Basedowsymptome hinzukommen, so ist der antitryptische Index sicher wesentlich erhöht. Es ist hierbei nicht nötig, daß wir das vollständige klassische Bild des Morbus Basedowi mit Exophthalmus, Tachykardie, Abmagerung, Tremor und den anderen nervösen Beschwerden vor uns haben. Die beginnenden Formen, wo nur das eine oder andere Symptom deutlich ausgeprägt ist, weisen ebenfalls eine Steigerung des Antitrypsingehaltes auf. Ich untersuchte 12 Basedowkranke in dieser Richtung. Die Antitrypsinsteigerung war konstant, und zwar direkt proportional dem Entwicklungsstadium der Krankheit.

Eine Frau mit ausgesprochenen Symptomen des Morbus Basedowi reagierte bei 0,9. Ein beginnender Fall, wo neben den nervösen Erscheinungen Tachykardie und Tremor kein Exophthalmus und keine Augensymptome vorhanden waren, wo eine Vergrößerung der Schilddrüse kaum nachzuweisen war, reagierte auf der Platte bei 0,7. Auf die Konstanz der Antitrypsinmehrung im Blute Basedowkranker wurde bis jetzt nicht hingewiesen, allerdings haben Untersuchungen in dieser Hinsicht schon stattgehabt, allein eine größere Reihe von Beobachtungen wurde noch nicht veröffentlicht. Soweit sich aus diesen wenigen Fällen beurteilen läßt, scheint die Antitrypsinbildung beim Basedow eine so konstante Erscheinung zu sein, daß man geneigt ist, sie zu den übrigen klinischen Symptomen der Krankheit hinzuzufügen. Wenigstens glaube ich, daß ein negatives Ergebnis in dieser Hinsicht sehr gegen Diagnose Basedow spricht. Das positive Resultat darf natürlich nur dann verwertet werden, wenn auch andere wesentliche klinische Anhaltspunkte für die Diagnose vorhanden sind.

Bevor ich daran gehe, die aus den 120 Untersuchungen geschöpften Erfahrungen zu verwerten, möchte ich die Resultate anderer Untersucher anführen. Für den Kliniker drängt sich zuerst die Frage auf: Haben wir in der Antitrypsinreaktion ein Hilfsmittel, das Carcinom früher zu erkennen, als es bislang durch die bekannten klinischen Methoden möglich war? Darauf antworten die verschiedenen Autoren nicht übereinstimmend. Während die ersten Untersucher, mit Brieger und Trebing an der Spitze, der Reaktion große Bedeutung bei der Carcinomdiagnose zuschrieben, haben spätere zahlreiche Nachuntersuchungen sowohl mit der einen, wie mit der anderen Methode ergeben, daß neben dem Carcinom alle möglichen Krankheitsbilder eine Steigerung

des Antitrypsins im Blute hervorrufen, ja, daß sie sogar bei Gesunden ab und zu einmal vorkommen kann.

Wiens sagt: „Eine Steigerung des Antifermentgehaltes ist in den meisten Fällen von Carcinom vorhanden. In diagnostischer und prognostischer Beziehung wird die Reaktion nicht die Hoffnungen erfüllen, welche ursprünglich in sie gesetzt worden sind."

Schorlemmer und Selter (Beitrag zur Diagnostik der Abdominaltumoren) kommen zu dem Schlusse, daß eine Erhöhung des Antitrypsingehaltes im Blute bei den verschiedensten Krankheiten vorkommt. Auf dieses Symptom eine Diagnose aufzubauen, lehnen sie absolut ab.

v. Bergmann und Bamberg (Zur Bedeutung des Antitrypsins im Blute) sagen: „Solange die Erfahrungen über die Natur des Antitrypsins sich in den Anfängen befinden, soll eine Steigerung des antitryptischen Indexes zur Diagnose nur mit der größten Vorsicht verwendet werden. Sicher nachgewiesen ist die Erhöhung des Antitrypsins im menschlichen Serum beim Carcinom, bei Amöbendysenterie, bei manchen anderen Krankheiten, bei Gesunden und wahrscheinlich auch bei der akuten Pankreasnekrose."

v. Bergmann und Kurt Meyer untersuchten 120 Fälle. Sie fanden beim Carcinom einen positiven Ausfall bei 92,7 Proz. nach der Kaseinmethode, mit dem Plattenverfahren bei 91,6 Proz., bei nicht carcinomatösen in 24,2 Proz. Sie halten die Antitrypsinreaktion wertvoll als Kontrolle für die Carcinomdiagnose. Ihr positiver Ausfall ist namentlich dann von Wichtigkeit, wenn jene Krankheiten, welche ebenfalls eine Steigerung des Antifermentes im Blute hervorrufen, differentialdiagnostisch nicht in Frage kommen.

Herzfeld (Beitrag zur Briegerschen Reaktion) ist der Meinung, ein positiver Ausfall berechtige zu keinen Schlüssen, ein negativer könne neben anderen Hilfsmitteln vielleicht einmal zu Rate gezogen werden.

Becker (Der Antitrypsingehalt des Blutes in der Gynäkologie) sagt: Während der Entbindung findet sich im Blute durchweg eine starke Vermehrung des Trypsin-hemmenden Stoffes, in der Schwangerschaft nicht. Große differentialdiagnostische Bedeutung kommt der Reaktion nicht zu.

Jach (Ueber den Antitrypsingehalt des Blutes bei Geisteskrankheiten, Münchn. med. Wochenschr., 1909, No. 44) beobachtete bei der Mehrzahl der Geisteskranken eine Erhöhung des Antitrypsingehaltes, besonders bei Paralytikern. Er steht damit im Widerspruch zu den meisten anderen Autoren, welche gefunden haben, daß die Lues den Antitrypsingehalt des Blutes gar nicht beeinflußt.

Klug (Ueber die Schwankungen des Antitrypsingehaltes im menschlichen Blute während des Krankheitsverlaufes) sagt: „Eine dauernde Erhöhung der antitryptischen Kraft des Serums bei äußerlich noch nicht merkbarer Kachexie unterstützt den vorliegenden Carcinomverdacht wesentlich. Umgekehrt spricht ein anhaltend verminderter oder normaler Antitrypsingehalt bei einem palpablen Tumor mit Sicherheit gegen Carcinom. Außer den akuten Infektionskrankheiten und septischen Prozessen geben auch die chronischen Tuberkulosen, Anämien, die Nephritis und andere Krankheiten, welche mit mehr oder weniger starkem Eiweißzerfall einhergehen eine positive Reaktion."

Golla kommt zu folgenden Schlüssen: Die Antitrypsinkraft gesunder Menschen ist konstant. Bei fieberhaften Krankheiten zeigen sich verschiedenartige Indices. Es läßt sich nicht sagen, welchen Einfluß die Temperatur auf den Index ausübt. Bei Lungentuberkulose zeigte sich

entweder starke Erhöhung oder Verminderung des Antitrypsingehaltes. Ein hoher Index soll schlechte Prognose andeuten. Bei Scharlach, Typhus, Endocarditis, Nephritis, Pneumonie war der Antitrypsingehalt des Blutes immer gesteigert. Die Syphilis beeinflußt das antitryptische Verhalten des Serums in keiner Weise.

Landois (Untersuchungen über den antitryptischen Index bei bösartigen Geschwülsten und septischen Erkrankungen) schließt: Der „antitryptische Index ist beim Carcinomatösen fast durchweg erhöht. Bei den septischen Erkrankungen steigt der Antitrypsingehalt auf der Höhe der Erkrankung, wenn der Leukocytenzerfall am größten ist. Die Ursache ist eine einheitliche. Sowohl beim Carcinom wie bei den septischen Prozessen kommt es zu starkem Leukocytenzerfall. Dadurch wird das Leukoferment frei."

Brieger und Trebing sagen: „Die Reaktion hat für Carcinom nichts Spezifisches. Es zeigt sich ein starkes tryptisches Hemmungsvermögen besonders auch bei schweren Blutkrankheiten."

Braunstein kann die Reaktion nicht als spezifisch für Carcinom ansehen, da sie bei anderen Erkrankungen, welche mit Eiweißzerfall und Kachexie einhergehen, ebenfalls positiv ist. Bei frühzeitigem Auftreten der Kachexie beim Krebskranken kann die Reaktion ein gutes Hilfsmittel zur Diagnose sein. Ein positiver Ausfall gibt im allgemeinen geringe Anhaltspunkte für diagnostische Schlüsse. Ein negatives Resultat ist ein sicheres Hilfsmittel bei der Differentialdiagnose der Tumoren.

Nach Jochmann ist eine Vermehrung des Antitrypsingehaltes für die Diagnose des Carcinoms nur mit sehr großer Vorsicht verwendbar, da die Fermentbildung von den verschiedensten Faktoren abhängt. Ein normaler oder verminderter Gehalt spricht im Zweifelsfalle gegen die Diagnose Carcinom.

Jakob scheint die Vermehrung des Antitrypsins im Serum konstant zu sein bei schwerer Kachexie. Sie findet sich aber auch bei allen mit Veränderungen der weißen Blutkörperchen verlaufenden Krankheiten. Sie hilft uns wenig bei der Carcinomdiagnose.

E. C. Hort meint, daß wenn das Serum einen normalen Antitrypsingehalt hat, Krebs in der Regel auszuschließen ist. Wenn man diejenigen Erkrankungen, welche erfahrungsgemäß auch eine Steigerung des Antitrypsingehaltes hervorrufen (Masern, Scharlach, Typhus, Tuberkulose, Sepsis, Nephritis) ausschließen kann, dann spricht eine Erhöhung der antifermentativen Kraft des Blutes sehr für das Vorhandensein eines Carcinoms. Ebenso ist es bei der Untersuchung, wenn es sich darum handelt, zu entscheiden, ob eine vorliegende Neubildung gut- oder bösartig ist.

Nach von der Heyde und Crösing ist beim Carcinom der Antitrypsingehalt in 80—90 Proz. der Fälle erhöht. Ein positives Resultat gibt die Reaktion ferner bei Pyosalpinx, Sepsis während der Gravidität und im Puerperium, Myom, Carcinom und Gravidität lassen sich unter Umständen durch die Antitrypsinbestimmung voneinander unterscheiden. Die Ursache der Reaktion ist eine Erhöhung des intermediären Eiweißstoffwechsels.

A. Pinkus meint, daß für die Prognose des Carcinoms die Bedeutung der Briegerschen Reaktion nicht zu unterschätzen ist. Immerhin muß berücksichtigt werden, daß sie als eine biologische Reaktion unter Umständen versagen kann. Es muß daher auf die klinischen Erscheinungen bei der Diagnose des Carcinoms immer das Hauptgewicht gelegt werden. Im Vergleich zu anderen Reaktionen (Meiostagminreaktion) hat sie den Vorzug der Einfachheit, so daß sie der Praktiker leicht ausführen kann.

Nach H. W. Bayly erhöhen fast alle Vorgänge, die zu Zelltod führen, sei derselbe bakterieller, mechanischer oder cytologischer Natur, diesen Index. Man kann daher beim Ausschluß infektiöser Prozesse mit der Reaktion eine Differentialdiagnose zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten stellen.

Katzenbogen fand, daß unabhängig von den Ursachen der Erkrankung der Organismus bei mehr oder weniger großem Leukocytenzerfall mit einer Steigerung des Antitrypsins im Blute reagiert. Läßt sich klinisch nicht entscheiden, ob es sich um eine gutartige oder bösartige Neubildung handelt, so gibt letztere stets einen hohen antitryptischen Index. Für die Diagnose Carcinom schließt sich Katzenbogen der Meinung an, daß bei hohem Antitrypsingehalt keine bestimmte Diagnose gestellt werden kann, wenn die Anamnese nicht dafür spricht, daß aber ein geringer, fast normaler antitryptischer Wert das Vorhandensein eines Carcinoms mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließt. Hohe Fieberbewegungen, verbunden mit konstanter Zunahme des Antitrypsingehaltes im Laufe eines puerperalseptischen Prozesses, sind stets als ungünstiges Symptom anzusehen.

Zadro untersuchte an der Eiselsbergschen Klinik (Handbuch für Immunitätsforschung, 1911) 73 Fälle. Von 30 malignen Tumoren reagierten 86,6 Proz. positiv. Von 43 andersartigen Erkrankungen 62,7 Proz., darunter fanden sich 9 eitrige Prozesse mit 8 positiven Resultaten, 2 Basedowfälle und 2 Fußgangrän reagierten positiv. Von 11 Tuberkulosen zeigten 7 eine Steigerung des Antitrypsins im Serum.

E. Ranzi (Ueber die Serumreaktion bei malignen Tumoren) kommt zum Schlusse, daß die ursprünglich für praktische Zwecke vielverheißende Methode der Antitrypsinbestimmung des Serums bei malignen Tumoren im Laufe der Nachprüfungen in diagnostischer Hinsicht viel an Wert eingebüßt hat. Während Brieger an dem diagnostischen Wert seiner Methode festhält, wurde der Vermehrung des Antitrypsins im Serum Carcinomkranker von einer Reihe von Nachuntersuchern gar kein oder nur ein beschränkter Wert beigemessen. Nach der Ansicht einiger Autoren Winograd, Hort, Braunstein, Jochmann, kann der normale antitryptische Index als ein Zeichen angesehen werden, das man in zweifelhaften Fällen gegen die Diagnose eines Carcinoms verwenden darf.

Meine 120 untersuchten Fälle verteilen sich auf die verschiedenen Krankheitsbilder folgendermaßen:

	Carcinom	Tuberkulosen	Struma	Basedow	akute Infektion	Varia und Gesunde
	47	19	21	12	8	13
positiv	44	17	15	12	6	4

In Prozenten ausgedrückt, war die Reaktion positiv

Carcinom	Tuberkulosen	Struma	Basedow
93,6 Proz.	89,5 Proz.	76,1 Proz.	100 Proz.

Ein Blick auf die beiden Zusammenstellungen lehrt uns, daß von einer Spezifität der Antitrypsinreaktion bei Carcinom nicht die Rede sein kann. Es handelt sich nun darum zu ermitteln, ob trotzdem die Briegersche Reaktion für die Carcinomdiagnose wertvolle Dienste leisten kann. Es ist einleuchtend, daß wir mit der Diagnostik vieler Krankheitsbilder schlecht bestellt wären, wenn wir eine Reaktion nur dann zur Unterstützung einer Diagnose heranziehen könnten, wenn sie spezifische Eigenschaften besitzt. Die klinische Diagnose stützt sich ja

bei keinem Krankheitsbild, die Lues nicht ausgenommen, auf das Ergebnis einer einzigen Reaktion. Es wird niemandem einfallen, der Diazoreaktion deswegen, weil sie bei verschiedenen Krankheiten auftreten kann, jede diagnostische Bedeutung abzusprechen. Ebenso wird die Pirquetsche Reaktion, wenn sie auch bei anscheinend gesunden Individuen einmal positiv ausfallen kann, deswegen aus der Untersuchungsmethodik nicht ausgeschaltet. Wenn ein Krankheitsbild unklar ist, wird der Untersucher gerne alle diagnostischen Hilfsmittel, welche einzeln genommen nichts bedeuten, im Verein mit den anderen zu Rate ziehen und sie diagnostisch verwerten. Als ein solches Hilfsmittel leistet die Antitrypsinreaktion im Zweifelfalle gewiß manche gute Dienste. Allerdings muß strenge betont werden, daß die Methode nur dann mitsprechen darf, wenn die anderen klinischen Symptome genügend erwogen sind, ein entscheidendes Wort darf sie allein niemals sprechen. Wenn wir beispielsweise bei einem Magencarcinom diagnostische Zweifel hegen, dann dürfen wir eine Steigerung der antitryptischen Kraft des Blutes nur dann verwerten, wenn wir alle anderen klinischen Symptome erwogen haben. Sollten neben Verdacht auf Carcinom im Allgemeinstatus andere pathologische Veränderungen zum Vorschein kommen, welche erfahrungsgemäß den Antitrypsingehalt des Blutes steigern, dann hört die Beweiskraft der Reaktion auf.

Im allgemeinen läßt sich aus der obigen Tabelle ersehen, daß mit einem positiven Resultate noch recht wenig gewonnen ist. Denn es wird oft recht mühsam, ja unmöglich sein, alle anderen Krankheitsbilder, welche die antifermentative Wirkung des Blutes beeinflussen, auszuschließen. Ein negativer Ausfall der Briegerschen Probe hat mehr Beweiskraft. Hat man eine Neubildung, beispielsweise einen palpablen Tumor vor sich, wo man zwischen Gut- und Bösartigkeit entscheiden soll, so spricht ein normaler oder verminderter Antitrypsingehalt sehr gegen Malignität. Ich erwähne hierzu einen Fall von Ulcus ventriculi. Ein 60-jähriger Patient in äußerst kachektischem Zustande, kam mit unbestimmten Magenbeschwerden auf die chirurgische Klinik. Das Untersuchungsergebnis lautete auf Magencarcinom. Der Antitrypsingehalt des Blutes betrug 0,4 mit dem Plattenverfahren, das machte für mich die Diagnose sehr zweifelhaft. Die Operation ergab ein Ulcus ventriculi.

Zusammenfassung.

Die Antifermente des Blutes scheinen verschiedener Provenienz zu sein. Sie stammen teils aus den polynukleären neutrophilen Leukocyten, teils aus den verschiedensten Organen (Pankreas, Thyreoidea und aus Tumorgewebe). Das Wesen der Antitrypsinsteigerung im Blute ist unbekannt. Am ehesten hängt die interessante Erscheinung mit Vorgängen im intermediären Eiweißstoffwechsel zusammen.

Die bislang angewendeten Methoden zur Bestimmung des Antitrypsingehaltes können keinen Anspruch auf quantitative Genauigkeit erheben. Für klinische Zwecke geben aber immerhin die Plattenverfahren wie die Kaseinmethode genügende Resultate.

Die antitryptische Kraft des Serums nimmt beim Erhitzen des letzteren ab. Schon Temperaturen von 56° schwächen die Hemmungskraft des Serums, wenn dasselbe 10 und mehr Stunden dieser Temperatur ausgesetzt wird.

Der Antitrypsingehalt ist beim Carcinom konstant gesteigert, ebenso konstant beim Morbus Basedowi. Tuberkulose, die meisten anderen Infektionskrankheiten und die Struma vermehren den Antitrypsingehalt sehr oft.

Bei gesunden Individuen ist die Antitrypsinvermehrung im Serum eine Ausnahme.

Als Hilfsmittel in der Diagnostik des Carcinoms muß der Reaktion eine gewisse Bedeutung zugesprochen werden. Ihr positiver Ausfall hat allerdings wenig Beweiskraft, weil eben andere Krankheiten den Antitrypsingehalt ebenfalls steigern.

Ein negatives Ergebnis der Briegerschen Reaktion spricht aber mit sehr großer Wahrscheinlichkeit gegen die Anwesenheit einer malignen Neubildung im Körper.

Uebersichtstabelle.

No.	Patient	Diagnose	Löfflerserum	Milchagar	Gross-Fuld
		Maligne Tumoren.			
1	Bucher	Carcin. vesicae felleae	0,5	.	0,6
2	Weber	Magencarcinom	0,5	0,8	.
3	Schäfer	Sarkom des Femur	0,9	.	0,7
4	Tochtermann	Carcinoma faciei	0,6	0,4	0,6
5	Groelly	Magencarcinom	0,7	.	0,8
6	Volkart	Carcinoma oesophagi	0,9	0,9	0,9
7	Hedinger	„ recti	0,7	0,9	0,7
8	Würdz	„ oesophagi	0,9	0,9	0,7
9	Schmidt	Oberkiefercarcinom	0,5	0,5	0,9
10	Single	Nierensarkom	0,9	0,9	0,9
11	Soder	Sarkomatose des Peritoneums	0,7	1,1	1,1
12	Schmidt	Oberkiefercarcinom	0,5	0,3	0,6
13	Zimmerli	Sarkom der Niere	1,1	1,1	0,9
14	Christ	Blasencarcinom	0,7	0,7	0,9
15	Steinacher	„	0,5	0,5	1
16	Lüdin	Magencarcinom	0,8	0,8	0,8
17	Fr. Mutter	Carcinoma mammae	.	0,9	.
18	Kölblin	Sarkom der Mamma	.	0,5	.
19	Schäfer	Carcinoma pharyng.	.	0,9	.
20	Hartmann	„ ventriculi	.	0,7	.
21	Bürgin	Mammacarcinom	.	0,7	.
22	Wehrli	Cancroid der Wange	.	0,9	.
23	Fr. Meier	Coloncarcinom?	.	0,5	.
24	Soder	Oberkiefercarcinom	.	0,7	.
25	Schmidt	„	.	0,5	.
26	Hartmann	Magencarcinom	.	0,5	.
27	Faller	Rectumcarcinom	.	0,7	

No.	Patient	Diagnose	Löfflerserum	Milchagar	Gross-Fuld
28	Andres	Cancroid des Gaumens	.	0,7	.
29	Schmid	Oberkiefercarcinom	.	0,6	.
30	Rittmann	Magencarc.? Tbc. pulm.	.	0,7	.
31	Hottinger	Carcinoma ventriculi	.	0,9	.
32	Deichtmann	Rectumcarcinom	.	über 0,9	.
33	Gerspacher	Magencarcinom	.	über 0,9	.
34	Schamberger	Rectumcarcinom	.	0,9	.
35	Ackermann	Mammacarcinom	.	über 1	.
36	Walser	Carcinoma ventriculi	.	0,7	.
37	Vogt	„ mandibulae	.	0,9	.
38	Baumgartner	„ mammae	.	1,1	.
39	Kaeser	„ ventriculi	.	0,7	.
40	Staub	„ „	.	0,7	.
41	Fr. Bolz	Mammacarcinom	.	0,7	.
42	Kiefer	Carcinoma ventriculi	.	1,1	.
43	Schumacher	„ maxillae	.	0,9	.
44	Schaffner	„ oesophagi	.	0,7	.
45	Kölblin	Sarkom der Mamma	.	0,5	.
46	Dieterli	Mediastinaltumor	.	0,7	.
47	Sauer	Carcinoma oesophagi	.	0,8	.
48	Gross	Rectumcarcinom	.	0,9	.
		Tuberkulose.			
1	Jungfr. Brunner	Lupus digit. V.	0,4	.	0,5
2	Schaer	Coxitis tbc.	0,8	0,9	.
3	Frau Däster	Tbc. pulmonum	0,7	0,9	0,9
4	„ Linder	Coxitis tbc.	0,9	0,9	0,9
5	Meier	Gonitis tbc.	0,7	0,7	1,1
6	Reimann	Lymphomata colli tbc.	0,7	0,5	0,7
7	Knechtli	Nierentuberkulose	unbestimmt	0,5	0,7
8	Morath	Fungus cruris	0,7	0,3	0,9
9	Straub	Lymphomata colli	0,7	0,5	0,9
10	Bärtschi	Hodentuberkulose	0,5	0,5	0,7
11	Wenk	Nierentuberkulose	.	.	0,5
12	Schaer	Coxitis tbc.	0,7	0,7	1
13	Eschwey	Tbc. pedis incipiens	0,3	0,5	0,6
14	Kämpfer	Allgemeine Knochen- und Hauttuberkulose	1,1	1,1	1,1
15	Strohmeyer	Coxitis tbc.	0,5	0,5	0,3
16	Martha Hem	Spondylitis tbc.	.	0,7	.
17	Huss	Tbc. pedis	.	0,7	.
18	Allemann	Ellenbogentuberkulose	.	0,9	.
19	Huber	Gonitis tbc., Lungentuberkulose	.	0,7	.
		Struma.			
1	Paum	Struma permagna retropharyngea	0,5	0,5	0,7
2	Drau Ott	Struma nodosa, Rezidiv	0,3	0,3	0,6
3	Goldschmid	„ „	unbestimmt	0,3	0,6
4	Mentele	„ diffusa follicularis	„	0,7	0,9
5	Strittmatter	„ colloides	0,7	0,5	0,9
6	Businger	„ diffusa	0,7	0,7	0,9
7	Epting	„ cystica	0,3	0,3	0,6
8	Obrieder[1])	Struma permagna retropharyngea	0,9	0,9	0,8
9	Hofbauer	Struma colloides	.	0,5	0,8
10	Privat	„ cystica	0,4	.	.
11	Wagner	„ diffusa follicularis	.	0,7	.
12	Privat	„ cystica	.	0,4	.

1) Cysten und Kolloidknoten, viel normales Drüsengewebe.

No.	Patient	Diagnose	Löfflerserum	Milchagar	Gross-Fuld
13	Lützelschwab	„ nodosa	.	0,5	.
14	Schlaich	„ cystica	.	0,5	.
15	Homberger	„ diffusa follicularis	.	0,7	.
16	Thommen	„ colloides nodosa	.	0,5	.
17	Gasser	„ nodosa follicularis	.	0,7	.
18	Blum	„ cystica	.	0,5	.
19	Frl. Lierow	„ nodosa colloides	.	0,5	.
20	Frl. Gugelmann	„ „ cystica	.	0,3	.
21	Fr. Bohny	„ diffusa follicularis	.	0,7	.
		Morbus Basedowii.			
1	Privatpat.	„ Basedow	0,9	0,9	0,9
2	Frl. Müller	Jodbasedow	.	0,5	.
3	Frau B.	Basedow gravis	.	0,9	.
4	Greiner	Struma Basedow	.	0,8	.
5	Wasmer	„ „	.	0,6	.
6	Gäng	„ „	.	0,7	.
7	Fr. Lehmann	„ „	.	0,7	.
8	Morath	„ „	.	0,8	.
9	Privat Fr.	Basedow	.	0,7	.
10	Wessinger	„	.	0,7	.
11	Frl. Hamm	„	.	0,7	.
12	Fr. Kuoni	„	.	0,7	.
		Akute Infektionen.			
1	Kunz	Osteomyelitis colli femoris	0,5	0,5	1,1
2	Hartmann	Appendicitis acuta	0,2	.	0,4
3	Jakob	Phlegmone manus dextr.	0,9	0,7	0,9
4	Wilhelm	Osteomyelitis femoris chronica	0,5	0,5	0,7
5	Fueg	Pyelonephritis acuta	0,7	0,5	1
6	Jauch	Perforationsperitonitis	0,7	0,5	0,8
7	Stein	Phlegmone antibrachii	0,5	0,5	0,8
8	Hunziker	Appendicitis acuta	0,3	0,3	0,7
		Varia. Gesunde.			
1	Bürgin	Meniscusverletzung	0,2	.	0,4
2	Privat	Hämorrhoiden	0,7	0,6	0,7
3	Fr. Socin	„	0,5	0,5	1,1
4	Kaiser	beginnendes Myxödem	0,3	0,4	0,7
5	Portmann	Pes equinus	0,4	0,5	0,6
6	Butikofer	Fract. cruris	0,5	0,3	0,6
7	Brehmgarth	„ „	0,3	0,4	0,5
8	Bührer	Schnittwunde am Halse, Lues	0,7	0,7	0,8
9	Zucchi	Fract. tibiae complicata	0,3	0,4	0,6?
10	Grieder[1])	Fract. cruris	0,5	0,5	0,8
11	Brunz	Fract. humeri et antibrachii	0,4	0,4	0,7
12	Wächter	Fract. cruris	0,3	0,3	0,5
13	Meier	Ulcus ventriculi	0,4	Klinisch fraglich, ob Ulcus oder Carcinom. Sektion: Ulcus ventriculi	
14	Fueg	Pyelonephritis	0,5	0,7	1

1) Offene Fraktur mit starker Infektion.

Literatur.

1) Achalme, Ann. l'inst. Pasteur, T. 15, 1901.
2) Bayly, H. W., Brit. med. Journ., 30. oct. 1909.
3) Baetzner, Arch. f. klin. Chir., Bd. 95.
4) Becher, Münch. med. Wochenschr., 1909, p. 1363.
5) v. Bergmann, Med. Klinik, 1909, p. 50.
6) — und Meyer, C., Berl. klin. Wochenschr., 1908, No. 37.
7) — und Bamberg, ebenda, 1908, No. 29.
8) Braunstein, Dtsch. med. Wochenschr., 1909, No. 13.
9) Brieger, Berl. klin. Wochenschr., 1910, p. 279.
10) — ebenda, 1908, No. 29.
11) — und Trebing, ebenda, 1908, No. 22.
12) — — ebenda, 1908, No. 29.
13) Döblin, Dtsch. med. Wochenschr., 1909, No. 25.
14) Fürst, Berl. klin. Wochenschr., 1908, p. 58.
15) Fuld, Berl. klin. Wochenschr., 1908, No. 30.
16) Golla, Vortrag auf der 77. Jahresvers. d. Brit. med. Assoc. in Belfast, 29. Juli 1909; ref. Berl. klin. Wochenschr., 1909, No. 40.
17) Herzfeld, Berl. klin. Wochenschr., 1908, p. 2182.
18) Hort, E. C., Brit. med. Journ., 2. Nov. 1909.
19) Jacob, Münch. med. Wochenschr., 1909, No. 27.
20) Joch, Münch. med. Wochenschr., 1909, No. 44.
21) Jochmann, Dtsch. med. Wochenschr., 1909, No. 43.
22) — und Müller, Münch. med. Wochenschr., 1907, p. 1393.
23) — — ebenda, 1906, p. 1507.
24) — und Kantorowicz, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 66, 1908.
25) Kämmerer, Arch. f. klin. Med., Bd. 103, 1911.
26) Katzenbogen, Berl. klin. Wochenschr., 1911, No. 41.
27) Kienberger und Scholz, Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 93.
28) Klug, Berl. klin. Wochenschr., 1909, No. 50.
29) Landois, Berl. klin. Wochenschr., 1909, No. 10.
30) Mandelbaum, Münch. med. Wochenschr., 1909, p. 2215.
31) Marcus, Berl. klin. Wochenschr., 1908, p. 689.
32) — ebenda, 1909, p. 156.
33) Meier, Kurt, Berl. klin. Wochenschr., 1908, No. 50.
34) — Biochem. Zeitschr., 1909, No. 23.
35) Müller, E., Centralbl. f. inn. Med., 1909, p. 89.
36) Oppenheimer, Die Fermente und ihre Wirkungen. Leipzig 1909.
37) Pinkus, Berl. klin. Wochenschr., 1910, No. 51.
38) Ranzi, Handbuch für Immunitätsforschung, 1911, p. 592.
39) Rosenthal, Zeitschr. f. Neurol. und Psych., Bd. 2, 1910.
40) Schorlemmer und Selter, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 69, p. 153.
41) Trebing und Disselhorst, Berl. klin. Wochenschr., 1909, No. 51.
42) von der Heyde und Croesing, Zeitschr. f. Gynäkol., Bd. 67, 1910, Heft 1.
43) Wiens, Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 91, 1907.
44) — Ergebn. d. allgem. Pathol. v. Lubarsch-Ostertag, 1911, p. 1.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena — 4164

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.